

Inmunizaciones como estrategia de salud pública

Immunization as a public health strategy

Imunizações como estratégia de saúde pública

Catalina Pérez¹, Gabriel Peluffo², Patricia Barrios³, Mónica Pujadas⁴

Las vacunas previenen más de 2,5 millones de muertes por año a nivel mundial. Junto con el agua potable es la estrategia de salud que más vidas salva. Ha permitido controlar enfermedades, eliminarlas, e incluso erradicar alguna de ellas.

Uruguay cuenta con un esquema de vacunación obligatorio (Certificado Esquema de Vacunación CEV, ley 15.272) desde 1982, que incluía en su origen cuatro vacunas para ocho enfermedades, basado en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud de contar cada país con un programa ampliado de inmunizaciones a completar en el primer año de vida. A la BCG, la DPT, polio oral y triple viral (SRP), siguieron la inclusión sucesiva de vacunas contra *H. influenzae* tipo b, varicela, hepatitis B, hepatitis A, vacuna conjugada contra neumococo, (en el año 2008 la 7 valente, luego en 2010 se cambió a 13 valente), hasta llegar al esquema actual que en 2012 incluyó la vacuna pertusis acelular en adolescentes y el pasaje de polio oral a polio inactivada inyectable.

Es uno de los más completos de América Latina. Es universal, gratuito y obligatorio en todo el país. Las vacunas del CEV pueden aplicarse en cualquier puesto vacunatorio, sea público o privado.

La vacunación es un programa prioritario del Ministerio de Salud Pública (MSP). A partir de la puesta en marcha del Sistema Nacional Integrado de Salud, se ubica como una de las metas prestacionales que se solicitan a cada organismo prestador de salud como indicador de calidad de atención, dentro del programa de prevención de la niñez.

Constituyen una medida de Salud Pública, siendo uno de los pilares en la prevención primaria de las enfermedades. El beneficio individual de las inmunizaciones redunda en beneficio de la comunidad.

La decisión de aplicar vacunas a la población se basa en estudios costo-efectividad que identifican el problema real y justifican su uso. Parte del éxito de la estrategia

de vacunación universal, desde el punto de vista de la salud pública, se sustenta en lo que se conoce como inmunidad de rebaño o *herd immunity*. La misma consiste en el beneficio obtenido por la prevención de enfermedad en la población no vacunada a través de la vacunación de una población objetivo. Esto significa que elevadas coberturas de vacunación en la población permiten eliminar y hasta erradicar enfermedades en un país o una región. El desafío es que esta cobertura debe permanecer elevada todo el tiempo.

El acostumbramiento de la población al beneficio de la vacunación sin conocer cómo éste incide en el control de la enfermedad, así como la disminución en la confianza en las vacunas (por presencia de efectos adversos atribuibles a la vacunación ESAVI o campañas de grupos antivacunas) ha llevado en algunos países a la disminución en la cobertura vacunal y la reintroducción de enfermedades en una comunidad.

Los programas de vacunas deben incluir en su financiamiento no solo los recursos para la compra del producto, sino además contar con una infraestructura adecuada de almacenamiento, transporte, conservación, distribución y aplicación. También debe, indefectiblemente, ser capaz de mantener la estrategia de vacunación en el tiempo (sustentabilidad).

El rol fundamental en nuestra actividad en la salud es conocer conceptualmente el valor de las vacunas, comprometernos con la indicación y cumplimiento del esquema de las vacunas obligatorias, y apoyar las campañas de vacunas no sistemáticas.

Debemos contar con suficiente información para asesorar a la población acerca de todas las vacunas licenciadas y disponibles en nuestro país, aun las no sistemáticas que no forman parte del esquema o campañas. Es esencial conocer su composición, esquemas de aplicación, efectos adversos y grupo de personas en quienes pueden estar indicadas. En la actualidad, la principal

1. Prof. Dra. Clínica Pediátrica A. Depto. Pediatría. Facultad de Medicina. UDELAR. Coordinadora Diplomatura Profundización en Infectología Pediátrica. Escuela de Graduados. Facultad de Medicina UDELAR. Integrante Comité de Infectología. SUP.

2. Prof. Agdo. Dr. Clínica Pediátrica B. Facultad de Medicina. UDELAR. Integrante Comité de Infectología. SUP.

3. Prof. Agda. Dra. Clínica Pediátrica C. Facultad de Medicina. UDELAR. Integrante Comité de Infectología. SUP.

4. Prof. Agda. Dra. Clínica Pediátrica A. Facultad de Medicina. UDELAR. Secretaria Comité de Infectología. SUP.

Este artículo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

doi: 10.31134/AP.92.S1.3

condición para adherir a la vacunación universal de grupos de riesgo o individual es el conocimiento y la información.

Cada vacuna tiene una indicación y una recomendación. A su vez el MSP define a través de estudios epidemiológicos, costo-beneficio, costo-efectividad y opinión de expertos, si una vacuna es obligatoria o recomendada.

Las vacunas y el sistema inmune⁽¹⁾

El conocimiento de los componentes del sistema inmune y de la respuesta inmunológica es fundamental para la comprensión del mecanismo de acción de las vacunas.

El sistema inmune es una organización compleja de células y componentes moleculares especializados en diferenciar lo propio de lo ajeno, con el objetivo de defender al organismo. La respuesta del organismo ante lo extraño se divide en la respuesta inmunitaria innata y la respuesta inmunitaria adaptativa.

La inmunidad innata constituye la primera línea de defensa frente a los microorganismos. Comprende los mecanismos de defensa armados previamente a la producción de la infección. Es una respuesta genéticamente determinada, uniforme y no transferible a otras personas. Es inespecífica y responde ante agentes infecciosos de la misma forma, incluso en infecciones repetidas. No genera memoria inmunológica.

La inmunidad adaptativa se produce como respuesta a la infección, pero el tipo de respuesta tiene una magnitud y calidad superior, que se acrecienta en cada exposición repetida al agente infeccioso. Se adapta a la infección, expresando grados de especificidad a reaccionar contra distintas moléculas del agente infeccioso, a la vez que es capaz de recordar y responder con mayor intensidad a la exposición repetida. Es una respuesta específica, porque es capaz de distinguir entre microorganismos similares relacionados molecularmente.

La respuesta inmune adaptativa se produce esquemáticamente por participación de linfocitos T y B. Los linfocitos B son los secretores de anticuerpos específicos contra las infecciones, constituyendo el componente humoral. Esta respuesta puede ser dependiente o independiente de linfocitos T. Es decir, un antígeno puede interactuar directamente con el linfocito B y generar una respuesta de secreción de anticuerpos (respuesta adaptativa de linfocitos B independiente de linfocitos T). Cuando los linfocitos B interactúan con linfocitos T se genera una respuesta (respuesta dependiente del linfocito T) de mayor calidad y potencia en cuanto a la afinidad de los anticuerpos producidos, y a su vez se establece la memoria inmunológica. Ésta consiste en la formación

de clonas de células B que proliferan ante una nueva exposición al patógeno secretando anticuerpos específicos. Sin embargo, la generación de esta memoria a través de vacunas requiere en general la repetición de dosis periódicas de tal forma de estimular al sistema inmune a pasar de la fase humoral primaria a la fase humoral secundaria.

El linfocito T no solo es presentador de antígenos para estimular y potenciar a la célula B, sino que también es responsable de la respuesta mediada por células. Algunos microorganismos proliferan a nivel intracelular haciendo inaccesible a los anticuerpos. La defensa más importante frente a estas infecciones la ejerce la inmunidad celular, destruyendo los fagocitos u otras células infectadas. Se generan también linfocitos T de memoria, que ante un nuevo encuentro con el patógeno proliferarán para eliminarlo directamente.

La importancia de estos conceptos radica en el compromiso fundamental del cumplimiento de los calendarios. Por ejemplo, en el caso de la vacuna pentavalente, mientras se producen las dosis sucesivas de vacunas en el primer año de vida, la cantidad y calidad de la respuesta inmune va mejorando hasta alcanzar el objetivo de la indicación, lográndose finalmente con una dosis de refuerzo entre el año y los 15 meses. Las dosis correspondientes a los 2, 4 y 6 meses representan el estímulo repetido al sistema inmune para lograr pasar de la respuesta inmunológica primaria a la respuesta inmunológica secundaria.

Tipos de inmunidad: inmunidad activa – inmunidad pasiva

La inmunidad protectora inducida por la exposición del organismo a un agente infeccioso se denomina inmunidad activa natural.

La inmunidad protectora inducida por la exposición a una vacuna se denomina inmunidad activa artificial.

Cuando se transfiere inmunidad bajo forma de células o anticuerpos para protegerse de una enfermedad, hablamos de inmunidad pasiva. Por ejemplo, el pasaje de anticuerpos maternos por vía transplacentaria que protegen al niño en los primeros meses de vida corresponde a inmunidad pasiva natural. Cuando administramos inmunoglobulinas específicas contra toxina para evitar el tétanos hablamos de inmunidad pasiva artificial.

Vacunas e inmunizaciones⁽²⁻⁴⁾

La vacunación intenta establecer todos los pasos de la respuesta inmune adaptativa a la infección natural, sin padecer los síntomas, induciendo inmunidad protectora

de larga duración a través de la formación de anticuerpos y respuestas celulares protectoras.

Las vacunas se basan en la respuesta del sistema inmune del huésped a la exposición a una sustancia extraña: el antígeno (inmunógeno).

Estos antígenos pueden estar constituidos por el patógeno entero, muerto o atenuado, o fracciones del patógeno (polisacáridos, proteínas, ácidos nucleicos) o toxoides (toxinas sin poder patógeno); inducen la respuesta inmune en el organismo determinando la destrucción, la inactivación del patógeno o la neutralización de la toxina una vez que el individuo se enfrenta a estos.

El tipo y la cantidad de anticuerpo sintetizado varían en función del tipo de antígeno, la participación o no de los linfocitos T y los antecedentes de exposición previa al antígeno.

Pero no todos los antígenos presentados al sistema inmune desencadenan el mismo tipo de respuesta. La calidad del antígeno, como dijimos, debe remedar la respuesta inmune de la infección natural determinando linfocitos B y T de memoria capaces de proliferar con el objetivo de producir anticuerpos específicos en cantidad y potencia suficiente.

Componentes vacunales

Todas las vacunas contienen uno o más antígenos que estimulan una respuesta inmunológica protectora. Los agentes inmunizantes se administran diluidos en fluidos como agua destilada, soluciones salinas, o soluciones complejas de tejidos que pueden contener proteínas u otros productos derivados del medio donde se producen (por ejemplo, proteínas del suero y antígenos del huevo). En algunas vacunas se agregan ciertos preservativos, estabilizadores o antibióticos; en algunas circunstancias estos son responsables de reacciones de hipersensibilidad. Para potenciar y aumentar la respuesta inmune, particularmente en aquellas vacunas en base a organismos inactivados o sus componentes, se agregan adyuvantes como el hidróxido de aluminio.

Vacunas atenuadas o replicativas

La utilización de vacunas microbianas vivas atenuadas tiene la ventaja de desencadenar todas las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas de la misma forma que lo haría la infección natural, por lo que constituyen el medio ideal de inducir una inmunidad protectora. Sin embargo, las vacunas de bacterias atenuadas utilizadas actualmente inducen una protección limitada y solo son eficaces en períodos cortos. Ejemplo: vacuna BCG.

Las vacunas elaboradas con virus vivos atenuados suelen ser más eficaces (rubéola, paperas, sarampión, fiebre amarilla, varicela, polio). El método más utilizado

de atenuación es el paso repetido por cultivos celulares. Estas vacunas víricas desencadenan inmunidad específica de larga duración, de modo que la vacunación de la población infantil suele proteger de por vida. El problema es de seguridad, ante la posibilidad de regresión a forma patógena del virus vacunal. Otro problema es la interferencia con anticuerpos maternos; es por eso que estas vacunas (por ejemplo, la triple viral: sarampión, rubéola, paperas) se administran a partir del año –salvo circunstancias epidemiológicas especiales–, ante la posibilidad de que los anticuerpos IgG maternos circulantes en el niño inhiban al sistema inmune a responder adecuadamente.

Vacunas inactivadas o no replicativas

Las vacunas inactivadas contienen virus o bacterias muertos, ya sea todo el microorganismo, fracciones de los mismos (cápsula, antígenos de fimbrias, proteínas) o toxoides (toxinas bacterianas inactivadas). Estos no se pueden replicar, por lo que no pueden causar enfermedad, ni siquiera en personas inmunocomprometidas. Suelen necesitarse varias dosis para provocar una respuesta inmunológica adecuada y suelen proveer de una inmunidad de duración limitada (difteria, pertusis, tétanos, *Haemophilus influenzae* tipo b, neumococo, meningococo). Con ellas se activa una respuesta inmunológica principalmente humoral. No obstante, nuevas vacunas inactivadas como las vacunas conjugadas y las recombinantes producen una mejor respuesta inmunológica.

Los siguientes son ejemplos de vacunas inactivadas o no replicativas:

- Proteína antigénica: toxoide (toxina inactivada) vacuna antitetánica, vacuna antidiftérica.
- Polisacárido: estructura de la cápsula de una bacteria: antineumococo 23 valente, antimeningococo A-C, y B-C.
- Estructuras capsulares conjugadas con proteínas: vacuna antineumococo 13 valente, vacuna contra *H. influenzae* tipo b. La conjugación se realiza, por ejemplo, con toxoide tetánico o diftérico.
- Bacteria entera inactivada: cólera.
- Virus entero inactivado: vacuna antihepatitis A.
- Recombinantes: proceso de ingeniería genética en el cual se expresa una proteína en un sustrato para su reproducción. Luego de aislado, se administra el antígeno purificado: vacuna contra hepatitis B.

Como expresamos, estas vacunas no pueden replicarse, es decir, no producen o remedan la enfermedad. La respuesta inmunológica es principalmente humoral. La interferencia con anticuerpos circulantes es mínima.

Esto justifica su administración antes del año en caso de ser necesario, ya que los anticuerpos maternos circulan en el lactante no interfieren en la respuesta inmuno-lógica. No son tan efectivas como vacunas vivas; requieren múltiples dosis para lograr una respuesta efectiva a largo plazo, ya que los anticuerpos que generan tienden a disminuir con el tiempo.

Antígenos polisacáridicos

Las vacunas que utilizan antígenos polisacáridicos bacterianos no son eficaces como inductores de linfocitos B de memoria; el antígeno unido al linfocito B desencadena la producción de anticuerpos de baja especificidad y afinidad sobre todo en los niños más pequeños. Esto ocurre debido a que los polisacáridos no estimulan la respuesta humoral dependiente de los linfocitos T. Estas vacunas, sin embargo, pueden proporcionar una inmunidad protectora de larga duración, probablemente debido a que los polisacáridos no se degradan con facilidad y permanecen en el sistema linfático estimulando a los linfocitos B específicos durante mucho tiempo. Debemos recordar que la inmunidad independiente de linfocitos T es inefectiva por debajo de los dos años, por ello estas vacunas no se utilizan hasta después de esta edad.

Antígenos polisacáridicos conjugados con proteínas

El sistema inmune está capacitado para generar respuestas más complejas específicas y potentes a determinados antígenos microbianos, por ejemplo, las proteínas. La conjugación del polisacárido con una proteína es una estrategia de diseño de vacunas que permite presentar al antígeno de forma de obtener una respuesta inmune dependiente de linfocitos T. Estos linfocitos T colaboradores que se unen a la proteína, estimulan la producción de linfocitos B específicos contra el polisacárido y no solo producen anticuerpos en grandes cantidades y con gran afinidad, sino que también maduran a células de memoria. Las vacunas polisacáridicas conjugadas con proteínas son altamente inmunogénicas en lactantes y niños de primera infancia produciendo altas concentraciones de anticuerpos. Estos anticuerpos tienen una gran capacidad funcional (demostrada por estudios de avidez y opsonización), son duraderos y aumentan rápidamente cuando se enfrentan nuevamente al antígeno (efecto booster). En nuestro esquema la vacuna antineumocócica 13 valente y la vacuna anti *H. influenzae* tipo b incluida en la pentavalente son vacunas polisacáridicas conjugadas con proteínas.

Vacunas de antígenos purificados (subunidades)

Las vacunas de subunidades están formadas por antígenos purificados procedentes de microorganismos o por toxinas inactivadas (toxoides), y suelen administrarse con un adyuvante. Un uso eficaz de los antígenos purificados como vacunas es la prevención de las enfermedades causadas por toxinas bacterianas. Es posible eliminar la peligrosidad de las toxinas sin que pierdan su capacidad inmunógena; estos toxoides estimulan respuestas de anticuerpos. La difteria y el tétanos son enfermedades potencialmente mortales que han sido controladas con vacunas con preparados de toxoides junto a adyuvante.

Estrategias de vacunación

Con el objetivo de lograr adhesión a los programas y vacunar a la mayor cantidad de individuos en las fechas calendario se han desarrollado vacunas polivalentes y combinadas así como esquemas de aplicación simultánea.

Las vacunas pueden clasificarse en simples y combinadas. Las vacunas simples contienen antígenos representativos de un solo microorganismo. Éstas pueden ser monovalentes o polivalentes. Vacuna monovalente: contiene un solo antígeno de un microorganismo. Vacuna polivalente: formada por dos o más antígenos de un mismo patógeno, correspondiendo cada uno a un serogrupo o serotipo diferente.

Vacuna combinada: incluye antígenos de dos o más microorganismos diferentes

La combinación de vacunas reduce en forma significativa el número de inyecciones, una de las razones fundamentales para mantener la adhesión a los programas, a la vez que permite que los mismos sean viables. Así, se aprovechan las fechas calendario de vacunación para administrar vacunas en forma simultánea. Por ejemplo, en nuestro país el Certificado Esquema de Vacunación (CEV) administra, en el primer semestre de vida, hasta tres inyecciones en una misma cita calendario que suman siete vacunas contra patógenos diferentes: la pentavalente, la antineumocócica 13 valente y la polio inactivada. Este tipo de aplicaciones ha requerido un proceso de diseño complejo, en los que las vacunas combinadas y simultáneas han demostrado seguridad, eficacia y efectividad.

Principios prácticos

Una vez expuestos estos conceptos básicos, repasemos algunos principios prácticos.

Las dosis de las vacunas no deben ser administradas a intervalos menores de los requeridos ni antes de las eda-

des recomendadas. Reducir los intervalos puede interferir con la respuesta de anticuerpos y la protección. Por ejemplo, en nuestro país la administración de la pentavalente es cada dos meses en el primer semestre de vida.

Casi todas las vacunas, simples y combinadas, pueden ser aplicadas en forma simultánea. La respuesta inmunológica de una vacuna no interfiere con la respuesta de la otra. Los efectos adversos ni aumentan, ni se suman. El sitio anatómico de aplicación debe ser diferente, en distintos miembros cuando son dos vacunas. Si debe utilizarse el mismo miembro, la distancia de aplicación entre una y otra debe ser mayor a 2,5 centímetros. No es necesario reiniciar esquemas de vacunación debido a intervalos extendidos entre dosis. El incremento de intervalos entre dosis en las vacunas no reduce la efectividad de la vacuna (es decir, la cantidad de anticuerpos protectores final no es menor si el lapso entre dosis se prolonga). Con respecto a las vacunas vivas atenuadas, se pueden aplicar en forma simultánea. El intervalo mínimo entre una vacuna y otra si no se aplicaron simultáneamente es de 28 días.

Los lactantes prematuros se vacunan de acuerdo a su edad cronológica. No se utiliza la edad corregida.

Falsas contraindicaciones

Debe vacunarse aun en caso de enfermedad aguda leve o moderada con fiebre. Diarrea moderada. Tratamiento con antibióticos. Desnutrición. Antecedentes de convulsión sin enfermedad neurológica progresiva. Infección de las vías respiratorias superiores (coriza, catarro). Deben evitarse las oportunidades perdidas controlando el carné de vacunas en cualquier contacto del paciente con el sistema de salud.

Referencias bibliográficas

1. **Abbas A, Lichtman A.** Inmunología celular y molecular. 5 ed. Barcelona: Elsevier, 2004:563.
2. **Baker C, Kimberlin D, Long S.** Red book: enfermedades infecciosas en pediatría: Comité sobre Enfermedades Infecciosas de la Academia Americana de Pediatría. 28 ed. México: Médica Panamericana, 2011:985.
3. **Kaplan S, Feigin R, Demmler G, Steinbach W, Cherry JD.** Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6 ed. Philadelphia: Elsevier, 2009:3856.
4. **Plotkin S, Orenstein W, Offit P.** Vaccines. 6 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012.

Todos los autores declaran haber colaborado en forma significativa.

Catalina Pírez ORCID 0000-0002-6165-0678, Gabriel Peluffo ORCID 0000-0003-2483-8302.

Patricia Barrios ORCID 0000-0002-9199-3188, Mónica Pujadas ORCID 0000-0002-6396-5163